ITEM 177 : ANTI-INFECTIEUX

ANTIBIOTIQUES

Antibiotiques (ATB) = substance capable de détruite les bactéries (**bactéricide**) ou d'en inhiber la croissance (**bactériostatique**).
Baisse du nombre d'ATB découverts et hausse des bactéries résistantes aux ATB ➝ nécessité de les utiliser rationnellement.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

= Interfère avec le cycle réplicatif des bactéries : actif sur des bactéries en **phase de multiplication.**
- Cible variable :
  - Inhibe la synthèse de la **paroi** : **β-lactamine, glycopeptide, fosfomycine**, **lipopeptide, polymixines.**
  - Inhibe la synthèse de **l'ADN bactérien** : **quinolone**, **sulfamide, mupirocine.**
  - Inhibe la synthèse de **l'ARN bactérien** : **rifampicine, rifamycine.**
  - Inhibe la synthèse **protéique** : **aminoside**, **macrolide**, **cycline**, **acide fusidique, phénicolés, oxazolidinones.**
  - Inhibe la synthèse de **l'acide folique : sulfamides.**
  - Autres mécanismes : **nitrofuranes, nitro-imidazolés, antituberculeux.**

➝ Absence d'activité des β-lactamines sur les mycoplasmes (dépourvus de paroi).
➝ Absence d'activité des glycopeptides sur les BGN (membrane externe empêchant le passage).
➝ Synergie entre β-lactamines et aminosides sur les streptocoques et entérocoques (destruction de la paroi par les β-lactamines permet aux aminosides d'atteindre leur cible intracellulaire).
➝ Seules les molécules pénétrant la cellule (**macrolide, fluoroquinolone, rifampicine, cycline**…) sont actives sur les **intracellulaires** (*Chlamydia, Coxiella, Rickettsia, Legionella, Brucella, Bartonella, Mycobacterium*…)

Activité antibactérienne

Plusieurs méthodes disponibles :
- Détermination de **diamètres d'inhibition par méthode de diffusion en gélose** (disques imprégnés d'antibiotiques placés sur des plaques de gélose).
- Détermination *in vitro* par la **concentration minimale inhibitrice (CMI) ➝ concentration la plus basse permettant d'inhiber** la croissance bactérienne : microdilution sur plaques de microtitration, méthodes semi-automatisées en milieu liquide, diffusion en gélose par bandelette E-test® avec gradient de concentration de l'antibiotique testé (en 18 h-24 h).
- **Recherche spécifique d'un mécanisme de résistance** : test chromogène (β-lactamase) ; synergie entre disques imprégnés d'antibiotique (β-lactamase à spectre étendu) ; biologie moléculaire (gènes de résistance spécifique : mecA (S. aureus), blaOXA-48 (EBLSE)).

Antibiogramme = résultats décrivant le niveau de sensibilité d'une souche aux antibiotiques ➝ classement sensible-intermédiaire-résistant selon la possibilité d'atteindre la CMI dans l'organisme.
- **Sensible (S)** : CMI < concentration d'antibiotiques obtenue dans l'organisme à posologie usuelle.
- **Intermédiaire (I)** : CMI ≈ concentration d'antibiotiques obtenue dans l'organisme à posologie usuelle.
- **Résistante (R)** : CMI > concentration d'antibiotiques obtenue dans l'organisme à posologie usuelle.

Spectre antibactérien

= Ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif
- Permet de choisir un ATB en probabiliste.
- **Résistance in vitro** : forte probabilité d'échec thérapeutique.
- Pour un ATB donné, les bactéries d'un genre ou d'une espèce donnée peuvent présenter une **résistance naturelle** et une **résistance acquise.**

Résistance naturelle

= Chez toutes les bactéries d'une même espèce, résistance chromosomique.
- **Listeria** et **entérocoque** : résistants aux C3G.
- **Bactéries anaérobies strictes** : résistantes aux aminosides.
- **BGN** : résistant aux glycopeptides.
- **Mycoplasme** : résistant aux bêtalactamines.

Résistance acquise

= Chez des souches bactériennes naturellement sensible à l'ATB, mais qui ont acquis des mécanismes de résistance.
- **Pneumocoque : sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), résistant aux macrolides.**
- **Entérobactéries résistantes à l'amoxicilline.**
- **Staphylocoque résistant aux pénicillines M (SARM).**

➝ Si prévalence de résistance **> 10 %** : contre-indique à l'antibiotique en probabiliste.

Exemples

S. aureus
- Sensibilité naturelle aux pénicillines.
- Résistantes à la pénicilline G par **sécrétion d'une pénicillinase** dans 90 % des souches, sensible à la pénicilline M : **SARS.**
- Résistantes à toutes les β-lactamines (sauf **ceftaroline** et **ceftobiprole**) par modification de la cible (protéine de liaison à la pénicilline PLP) : **SARM (20 % des souches).**

Entéro-bactéries

= Résistances naturelles aux β-lactamines : variable selon les groupes
- Groupe 1 = ***E. coli, Proteus, Salmonella, Shigella*** : sensible naturellement à l'amoxicilline.
- Groupe 2 = ***Klebsiella*** = pénicillinase de bas niveau chromosomique : résistance naturelle à l'amoxicilline, pipéracilline, ticarcilline, mais sensible à l'Augmentin® et aux céphalosporines.
- Groupe 3 = ***Enterobacter, Morganella, Serratia, Providencia*** = céphalosporinase chromosomique : résistance aux C1G, C2G, amoxicilline et Augmentin, sensible aux C3G.
- **Résistance acquise aux β-lactamines** par production de β-lactamase.

<table>
<tr><td rowspan="4"></td><td rowspan="4">Résistance bactérienne</td><td>Origine</td><td>Population bactérienne évolutive et hétérogène : survenue de mutations chromosomiques (1 mutation/10^6 à 10^8 bactéries) + échanges de matériel génétique (plasmides).
- Émergence de résistance bactérienne, selon la pression de sélection exercée par les antibiotiques, les caractéristiques de chaque antibiotique et la capacité de certaines espèces d'accepter des gènes de résistance provenant d'autres espèces (plasmide), favorisée par infection/colonisation plurimicrobienne.
- Sélection de bactéries résistantes inéluctable lors de l'utilisation d'ATB, dans le foyer infectieux (sélection in situ des bactéries) ou en dehors (flores commensales).
→ Politique du « bon usage des antibiotiques » : prescription au terme d'une procédure diagnostique, pour permettre la guérison avec une efficacité optimale, une bonne tolérance, des conséquences écologiques minimales et un coût acceptable.
- Transmission interhumaine des bactéries (évolution des résistances).</td></tr>
<tr><td>Mécanismes</td><td>- Inactivation enzymatique de l'antibiotique : β-lactamase, céphalosporinase.
→ Acide clavulanique = inhibiteur de la pénicillinase : peut restaurer l'activité d'une pénicilline si la bactérie ne produit pas de trop grandes quantités de pénicillinase.
- Modification de la cible :
• PSDP : expression de PLP de moindre affinité.
• SARM : expression d'une autre PLP n'ayant pas d'affinité.
• Résistance aux quinolones : modification des gyrases bactériennes.
- Diminution de la perméabilité membranaire (ex : mutation d'une porine).
- Augmentation des mécanismes d'efflux (ex : pompe AcrAB-TolC chez entérobactéries).</td></tr>
<tr><td>Conséq.</td><td>- Infections plus difficiles à traiter, complications voire décès.
- Augmentation des dépenses médicales, prolongation d'hospitalisation, hausse de la mortalité.
- Utilisation d'antibiotiques plus onéreux, ou avec des effets secondaires plus graves ou nécessitant des prises en charge plus invasives.
- Contexte = peu de nouveaux ATB découverts.</td></tr>
<tr><td>ATB générateurs de résistance ++</td><td>- Amoxiciline + Ac. Clavulanique.
- Céphalosporine (orale ++).
- Fluoroquinolone.
- Témociline.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PHARMACOLOGIE</td><td colspan="2">Activité temps-dépendante</td><td>Efficacité in-vivo = % temps pendant lequel concentration plasma > CMI (=T > CMI_{24h}) :
- Pénicilline, céphalosporine, glycopeptide.
- Paramètre suivi : concentration résiduelle ou à l'équilibre (si administration continue).
- Administration en plusieurs fois/jour (exemple toutes les 6 h pour infection sévère) ou en continu.
- Infections non sévères : critère d'efficacité : T > $CMI_{24h\ au}$ moins 40 % du temps.
- Infections sévères : critère d'efficacité : T > CMI_{24h} 100 % du temps.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Activité concentration-dépendante</td><td>= Activité optimale lorsque la concentration est élevée :
- Aminoside, métronidazole, quinolone, daptomycine.
- Paramètre : Concentration maximale : pic (à monitorer ++).
Rapport entre concentration maximale et CMI de la bactérie : quotient inhibiteur (=QI)
- Administration en 1 ou 2 fois/jour selon la demi-vie.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES</td><td rowspan="2">Indication</td><td colspan="2">- Prescription limitée aux infections dont l'origine bactérienne est probable ou documentée.
- Risques d'une prescription d'antibiotique inutile ou inappropriée : retard au diagnostic, impact défavorable sur le pronostic, effets indésirables, émergence de résistances bactériennes, surcoût.</td></tr>
<tr><td>Non-indication</td><td>- Fièvre isolée de l'immunocompétent sans signe de gravité
- Majorité des infections ORL (fréquemment virales) : angine à TDR négatif ou sans utilisation de TDR, rhinopharyngite aiguë isolée, sinusite maxillaire de l'adulte ou sinusite subaiguë de l'enfant d'évolution favorable, OMA peu symptomatique de l'enfant > 2 ans, OMA congestive ou séromuqueuse, otite externe bénigne
- Infection respiratoire basse (hors pneumonie) : bronchite aiguë, exacerbation de BPCO stade 0, ou stade 1 à 3 sans crachats franchement purulent, bronchiolite du nourrisson (en l'absence d'OMA, pneumonie d'évolution favorable), bronchite ou trachéobronchite de l'enfant d'évolution favorable en 72 h
- Situation de colonisation : plaie, escarre ou ulcère colonisé et/ou purulent sans dermo- hypodermite, bactériurie asymptomatique (hors grossesse ou geste sur les voies urinaires), y compris sur sonde ou si pyurie asymptomatique, colonisation bronchique
- Après morsure de tique, en l'absence de signes cliniques de borréliose de Lyme</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES</td><td rowspan="3">*Indication*</td><td rowspan="2">**Prophylaxie**</td><td colspan="2">= Prévention d'une infection dans des circonstances définies
- **Antibioprophylaxie ponctuelle** en prévention de **l'endocardite infectieuse** ou des **infections invasives à méningocoque**, ou de **l'infection postopératoire.**
- **Antibioprophylaxie au long cours** après **splénectomie.**</td></tr>
<tr><td>Prévention de l'infection postopératoire</td><td>- Selon le type de chirurgie : **classification d'Altemeier** (**classe 1 = propre ou propre contaminée, classe 2 = contaminée),** la **durée** et le **score ASA.**
- Choix de la molécule selon le type de chirurgie, la flore du patient, l'écologie de l'unité d'hospitalisation et des ATCD d'allergie antibiotique : **spectre étroit.**
- Modalité selon le poids du patient, la demi-vie d'élimination et la durée d'intervention : **toujours IV, durée < 24 h.**</td></tr>
<tr><td>**Curative**</td><td colspan="2">= Traitement d'une infection bactérienne.
- **Antibiothérapie probabiliste = empirique** : infection bactérienne non caractérisée (prélèvements inutiles ou en attente).
- **Antibiothérapie adaptée = documentée** : au vu d'une documentation bactériologique.</td></tr>
<tr><td>Prélèvements avant antibiothérapie</td><td>- Doit être systématiquement envisagé, même en cas d'infection grave : réalisation d'hémocultures ± prélèvement dirigé (urine, LCR…)
- Pour affirmer l'infection, documenter l'infection, s'assurer de la sensibilité aux ATB.
Exceptions :
- **Purpura fulminans préhospitalier** : antibiothérapie immédiate.
- **Prélèvement superflu** : diagnostic clinique aisé (scarlatine, impétigo, cystite), sensibilité des bactéries prévisible, infection sans gravité, prélèvement non pertinent (dermohypodermite sur plaie).</td></tr>
<tr><td>*Choix de molécule*</td><td colspan="3">- Selon **la/les bactérie(s) causale(s)** (au maximum deux germes) documentée ou suspectée, et le **site d'infection.**
- Selon **le patient** : immunodépression, pathologie chronique, ATCDs, allergie, grossesse, interactions, etc.
- Selon **le coût écologique** : antibiotique avec le spectre adapté le plus étroit et non le plus large.
- Selon **le coût économique.**
- Selon **le meilleur paramètre PK/PD** pour la situation clinique donnée.
➝ Association d'antibiotiques :
- **Élargir le spectre antibactérien** : traitement probabiliste d'infection grave et/ou non documentée.
- **Augmenter la vitesse bactéricide** : synergie entre deux antibiotiques.
- **Prévenir l'apparition de résistance** (*S. aureus* : ne pas utiliser de rifampicine, fluoroquinolone ou acide fusidique en monothérapie).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">*Modalités*</td><td>*Posologie et rythme*</td><td colspan="2">- **Dose quotidienne** : adaptée au pathogène (suspecté ou connu), au site d'infection (↗ si mauvaise diffusion), et au terrain sous-jacent
- **Rythme d'administration** : selon la pharmacocinétique (demi-vie) et la pharmacodynamique (en plusieurs fois/jours si action temps-dépendant, doses plus importantes et plus espacées si action dose-dépendante)
➝ En cas de doses quotidiennes multiples, en particulier parentérales : respecter un intervalle identique entre les prises</td></tr>
<tr><td>*Voie*</td><td colspan="2">= Fonction de la **gravité** de l'infection, de la **biodisponibilité** des molécules, de **l'aptitude du patient à prendre un traitement oral.**
- **Orale** chaque fois que possible.
- **IV** :
• **Infection grave** à la phase initiale.
• **Posologie élevée nécessaire** (endocardite, méningite purulente…)
• **Antibiotique à biodisponibilité faible ou nulle** : aminoside, glycopeptide…
• **Voie orale impossible** : vomissement, obstacle sur les voies digestives, coma…
- **IM** (CI si troubles hémostase ou ttt anticoagulant) : essentiellement pour les **traitements en dose unique** (ceftriaxone dans l'urétrite gonococcique, pénicilline G retard dans la syphilis).
- **Sous-cutanée** : alternative à la voie IV si impossible (personne âgée…)
- **Locale** : indication très limitée = **otite externe**, **conjonctive**, **cutané** ou **vaginal.**</td></tr>
<tr><td colspan="3">*Geste associé*</td><td>➝ **Toute collection** = envisager systématiquement une **ponction** ou un **drainage chirurgical.**
- Exemples : arthrite septique, empyème cérébral, pleurésie purulente, abcès, péritonite…</td></tr>
<tr><td rowspan="2">SURVEILLANCE</td><td colspan="3">*Efficacité*</td><td>**Réévaluation régulière, précoce** (surtout dans les formes graves) et **systématique à 48-72 h** :
- **Clinique** : régression de la fièvre (amélioration en 36-48h si antibiotique adapté), signes infectieux.
- **Microbiologique** : contrôle éventuel des prélèvements initialement positifs (hémocultures…)
- **Biologique** : régression du syndrome inflammatoire (suivi non systématique).
- **Imagerie** : disparition des anomalies en lien avec l'infection (décalée dans le temps).</td></tr>
<tr><td colspan="3">*Tolérance*</td><td>- Selon la tolérance spécifique et le produit utilisé.</td></tr>
</table>

SURVEILLANCE	*Adaptation du traitement*	*Efficace*	- Modification pour un antibiotique également efficace, mais à spectre plus étroit, moins coûteux, de tolérance meilleure ou identique. - Remplacement d'une bithérapie par une monothérapie. - Passage de la voie injectable à la voie orale.
		Non efficace	= Absence d'amélioration des signes locaux et généraux de l'infection après 48-72 h, voire aggravation/extension sous traitement.
		Échec microbiologique	- **Bactérie différente** de la bactérie suspectée. - Bactérie présentant une **résistance non anticipée.** - **Acquisition de résistance en cours de traitement** : survenue généralement plus tardive que 48-72 h, favorisé par un inoculum important, en présence d'un corps étranger ou avec certaines bactéries (staphylocoque, *Pseudomonas*…) ou antibiotiques (acide fusidique, fosfomycine, rifampicine, fluoroquinolone). - Nature **non bactérienne** ou **non infectieuse** de l'affection.
		Échec pharmacologique	- **Posologie insuffisante ou inadaptée aux cibles tissulaires concernée.** - **Interaction** chimique ou médicamenteuse. - **Défaut d'observance.** - **Défaut d'absorption** (vomissements ou diarrhées aiguës). - **Diffusion insuffisance** au site de l'infection. - **Erreur diagnostique.**
		Échec stratégique	- **Défaut d'attitude chirurgicale = abcès** ou **collection non drainée**, **corps étranger persistant**…
		Rechute	- Réapparition après l'arrêt du traitement d'un syndrome infectieux lié à la même bactérie.
DUREE			➙ Sauf cas particulier (infection ostéoarticulaire, endocardite, tuberculose), **une antibiothérapie ne doit pas être prolongée au-delà de 10 jours** : une antibiothérapie de 1 semaine suffit à traiter la plupart des infections bactériennes. - Variable selon la bactérie, le site de l'infection et le terrain : recommandations particulières à chaque infection. - Tendance actuelle au raccourcissement de la plupart des antibiothérapies (↘ le risque de résistance bactérienne). - L'antibiothérapie doit être maintenue à dose efficace pendant toute la durée (jamais de posologie dégressive). - **Seul critère de guérison** = **absence de rechute et de complications à l'arrêt du traitement.**

BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

= Lutte contre les problématiques d'**augmentation des résistances bactériennes** (résultant de l'utilisation excessive des antibiotiques) et du **faible nombre de nouveaux antibiotiques.**

REFERENT EN ANTIBIOTHERAPIE D'UN ETABLISSEMENT	= Clinicien formé à l'antibiothérapie : **conseil diagnostique** et **thérapeutique** en infectiologie. - Avec une équipe multidisciplinaire assurant la politique du bon usage dans l'établissement, en lien avec la commission des anti-infectieux. - Intervention sur demande des prescripteurs ou sur alerte (surconsommation d'antibiotiques à large spectre, hémocultures positives, épidémie nosocomiale). - Organisation d'actions de formation sur le bon usage des antibiotiques + actions d'évaluation et de recherche clinique avec les différents services.
ATB GENERATEURS DE RESISTANCE	Antibiotiques **particulièrement générateurs de résistances bactériennes :** - Amoxicilline + acide clavulanique. - Céphalosporines : voie orale > voie injectable ; C3G, C4G, « autres céphalosporines » ; ceftriaxone. - Fluoroquinolones. - Témocilline. - Carbapénèmes. - Pipéracilline-tazobactam.
POLITIQUE DU BON USAGE	**Action globale** pour limiter voire stopper l'explosion de la résistance bactérienne, avec le risque de ne plus pouvoir traiter les patients : - Formations initiale et continue des prescripteurs. - Information du public. - Plans d'actions publiques. Promotion d'une activité d'expertise de l'antibiothérapie dans les établissements ; Suivi des écologies bactériennes, des résistances aux antibiotiques et de la consommation des antibiotiques.
SPECIFICITES EN PEDIATRIE	- Apprendre à reconnaître les signes d'infections bactériennes sévères (= antibiothérapie en urgence). - Tests diagnostiques si doute. - Limiter les prescriptions d'ATB avec respect du calendrier vaccinal (moins d'infections). Risques de l'antibiothérapie chez les enfants : - Individuels : perturbation du microbiote (effets secondaires long terme) ; effets secondaires digestifs et cutanés, allergie (pénicilline et céphalosporines). - Collectif : sélection de bactéries résistantes.

DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

BETALACTAMIN

- Mode d'action : liaison aux **protéines de liaison des pénicillines (PLP)** → inhibe la synthèse du **peptidoglycane** de paroi.
- Mécanisme de résistance :
  Modification de cible (PLP) : CG+.
  Production d'enzyme (β-lactamase) : entérobactérie, *Pseudomonas aeruginosa.*
  Diminution de la perméabilité de la membrane externe : BGN.
→ **Inhibiteurs de β-lactamases** = **acide clavulanique, tazobactam, sulfobactam** : β-lactamines saturant les β-lactamases.
- Pharmacodynamique : **bactéricide en 24 à 48 h, activité temps-dépendante.**
- Effets indésirables : **réaction allergique** (0,3 à 5 %) ± **croisée pénicilline-céphalosporine** dans < 5 % des cas. Attention aux fausses allergies (80-90 % des cas).

PÉNICILLINE G ET V

= **Pénicilline V** (orale) et **pénicilline G** (IV) de demi-vie courte, ou forme retard = **benzathine pénicilline.**

Spectre	- Streptocoque, *Corynebacterium diphtheriae*, *Fusobacterium*, *Treponema.*
Résistance	- Naturelle : BGN. - Acquise : staphylocoque, pneumocoque (intermédiaire ou résistant).
Indications	- Pénicilline V (oracilline) : **prophylaxie des infections pneumococciques** chez l'asplénique. - Pénicilline G : **neurosyphilis.** - Benzathine pénicilline : • **Syphilis primaire, 2ndr ou latente** (hors neurosyphilis). • **Prévention de l'érysipèle.**
CI	- Hypersensibilité aux pénicillines ou à l'un des excipients.
EI - Interactions	- Réactions allergiques. - Méthotrexate.

PÉNICILLINE A

= Voie orale ou IV.

Amoxicilline

Spectre	- Streptocoque, pneumocoque, *Listeria*, méningocoque. - Autres : *Borrelia*, entérobactérie du groupe 0 et 1, *Pasteurella, Enterococcus faecalis, Haemophilus influenzae.*	
Résistance	- Naturelle : **entérobactérie groupe 2 et 3, *Pseudomonas.*** - Acquise : **staphylocoque (fréquente), pneumocoque** (PSDP), **entérobactérie** (*E. coli* > **40 %**), ***Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,* gonocoque, méningocoque.**	
Indications	- **Angine aiguë streptococcique** - **OMA** - **Sinusite maxillaire** aiguë - **Pneumonie** à pneumocoque - **Exacerbation aiguë de BPCO** - Infection à **Listeria**	- **Méningite à méningocoque** péni-S - **Endocardite à streptocoque et entérocoque** sensibles à la pénicilline - Prophylaxie de l'EI - **Maladie de Lyme** à la phase primaire - **Érysipèle**
CI	- Hypersensibilité aux pénicillines ou à l'un des excipients. - Antécédent de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère à une autre β-lactamine.	
EI - Interactions	- Réactions allergiques, diarrhées, nausées. - Probénécide, allopurinol, méthotrexate.	

Amoxicilline + acide clavulanique

Spectre	Extension : • **Staphylocoque méti-S.** • ***Haemophilus influenzae*** et ***Moraxella*** producteurs de pénicillinase. • ***E. coli*** et **autres entérobactéries** productrices de pénicillinase. • **BGN anaérobie** : *Bactéroïdes fragilis*…
Indications	- **Exacerbation aiguë de BPCO** stade 4. - **Pneumonie communautaire** de l'adulte avec FdR sans signe de gravité. - **Infections stomatologiques.** - **Infection cutanée/des parties molles** par morsure ou plaie traumatique (adulte).
CI	- Hypersensibilité aux pénicillines ou à l'un des excipients. - Antécédent de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère à une β-lactamine.
EI - Interactions	- Réactions allergiques, diarrhées, nausées. - Probénécide, méthotrexate, mycophénolate mofétil.

BETALACTAMINE	**Pénicilline M = Oxacilline Cloxacilline**	Spectre	- Staphylocoque méti-S.
		Résistance	- Résistance naturelle : **BGN.** - Résistance acquise : **SARM.**
		Indications	- Pénicilline M IV : **infection systémique à staphylocoque méti-S** (bactériémie, endocardite, ostéo-arthrite). - Pénicilline M *per os* : **à éviter car biodisponibilité très faible.**
		CI	- Hypersensibilité à la pénicilline M ou à une autre β-lactamine ou à l'un des excipients.
		EI - Interactions	- Réactions allergiques, diarrhées, nausées, vomissements. - Méthotrexate.
	C2G = Céfuroxime	Spectre	- CGP : **streptocoque, staphylocoque méti-S.** - **Entérobactéries groupes 0 et 1.**
		Résistance	- Listeria, entérocoques, SARM, *P. aeruginosa*, bactéries intracellulaires.
		Indications	- **Infections ORL bénignes si allergie amoxicilline.** - **Antibioprophylaxie en chirurgie.**
		CI	- Hypersensibilité aux céphalosporines ou à l'un des excipients. - ATCD d'hypersensibilité immédiate sévère à une autre β-lactamine.
		EI - Interactions	- Réactions allergiques. - Probénécide, contraceptifs oraux.
	C3G orale = Cefpodoxime Céfixime	Spectre	- CGP : **streptocoque, staphylocoque méti-S.** - **Entérobactéries groupes 0, 1 et 2.**
		Indications	➔ Place limitée (mauvaise biodisponibilité, impact écologique important) : ATB orale de 2de intention. - Céfixime : PNA en relais d'une forme injectable. - Cefpodoxime : sinusite aiguë bactérienne de l'adulte, angine à strepto A, OMA enfant (2de intention).
		CI	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
		EI - Interactions	- Réactions allergiques, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, acouphènes, céphalées, vertiges, élévation ASAT/ALAT. - Anti-H2 et anti-acides.
	C3G injectable	- **Ceftriaxone, céfotaxime**, ou à spectre plus large = **céfépime, ceftazidime.**	
		Pharmaco-cinétique	- Bonne diffusion sérique et tissulaire. - Diffusion méningée satisfaisante à forte posologie (augmentée par l'inflammation). - Plupart des C3G injectables : demi-vie courte, élimination urinaire. **- Ceftriaxone** : demi-vie longue (1 injection/24 h), élimination biliaire.
		Spectre	- Streptocoque (dont pneumocoque) - Méningocoque - Entérobactérie - *Haemophilus* + Céfépime/ceftazidime : ***Pseudomonas***
		Résistance	- **Listéria**, **entérocoque, SARM,** *P. aeruginosa*, **bactéries intracellulaires.**
		Indications	- **Méningite purulente** (probabiliste) - **Forme grave d'infection à BGN** - **Infection extrapulmonaire à PSDP** - **Fièvre chez le neutropénique** - **Pyélonéphrite** et **infection urinaire masculine** + Céfépime, ceftazidime : **infection nosocomiale .** + Ceftriaxone : **maladie de Lyme** aux phases 2ndr et tertiaire, **fièvre typhoïde**, suspicion clinique ***purpura fulminans.***
		CI	- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - ATCD d'hypersensibilité grave à tout antibactérien de la famille des β-lactamine.
		EI - Interactions	- Réactions allergiques. - Rarement : leucopénie, neutropénie, éosinophilie, neurotoxicité, diarrhée, augmentation des enzymes hépatiques. - Probénécide, furosémide, aminosides.

BETALACTAMINE	**Carbapénème =Imipenème ± cilastatine Méropénème Ertapénème**	- Nécessité de **réduire leur consommation** à l'hôpital. -> émergence de bactéries productrices de **carbapénémase (entérobactéries ++).**	
		Spectre	➙ Spectre très large : action sur les **BGN multi-résistants.** - Entérobactérie. - *Pseudomonas* (sauf ertapénème). - Staphylocoque méti-S. - Entérocoque (sauf ertapénème). - Anaérobies.
		Résistance	- Résistance naturelle : **intracellulaires, *P. aeruginosa* + entérocoque (ertapénème)** - Résistance acquise : **production de carbapénémase** (rare, en augmentation)
		Indications -- Absence de signes de gravité = Pas de carbapénème	- **Infection grave à bactérie multi-résistante**, notamment **infection liée aux soins.** - Antibiothérapie dirigée **d'infections graves**, documentées et/ou pluri-microbiennes, notamment à **BGN producteurs de BLSE (bêtalactamases à spectre étendu)** -> si aucune autre alternative possible. - Antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée aux **entérobactéries résistantes aux C3G en présence de signes de gravité** (choc septique, infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital) : • ***Infections urinaires :*** avec signes de gravité + ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE dans les 3 mois ou FDR d'EBLSE. • **Infections intra-abdominales :** IAS avec signes de gravité ou si pas de signes de gravité : si ttt récent (< 1 mois) par pipéracilline-tazobactam ou céphalosporine active sur P. aeruginosa ou si colonisation ou infection à EBLSE ou P. aeruginosa résistant à pipéracilline-tazobactam dans les 3 derniers mois. • **Infections respiratoires :** pneumonie nosocomiale en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique avec colonisation à EBLSE rectale ou respiratoire et en présence de signes de gravité ou immunodépression. - **Aplasie fébrile :** patient en choc septique avec ATCD de colonisation ou infection à EBLSE dans les 3 mois.
		EI	- **Neurologique** (**convulsions**), en particulier pour l'imipenème.

AUTRES CLASSES	**Aminoside = Gentamicine Amikacine** Tobramycine Spectinomycine	➙ Plutôt pour les **Gram+** = **Gentamicine** ; **Gram-** = **Amikacine.**	
		Pharmacocinétique	- Aucune absorption orale : toujours par voie parentérale. - Taux tissulaire inférieur aux taux sériques, diffusion médiocre dans le LCR. - Élimination urinaire sous forme active.
		Spectre	- **Staphylocoque méti-S, *Listeria*,** ensemble des **BGN.** - Streptocoques, entérocoques (**en association avec amoxicilline**).
		Résistance	Naturelle : - **Streptocoque**, **entérocoque** : de bas niveau ➙ association à une β-lactamine. - **Bactéries anaérobies strictes** et **intracellulaires.** Acquise : variable selon aminosides, espèces bactériennes, écologies bactériennes.
		Indications	➙ Toujours **en association** pour un effet synergique : - Infection grave à BGN aérobie - Endocardite à streptocoque/entérocoque - Infection grave à Pseudomonas - Méningite, bactériémie à *Listeria*
		CI	- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Cirrhose grade B et C. - Myasthénie.
		EI	Marge thérapeutique étroite - **Néphrotoxicité**, généralement **réversible** : suivi de la concentration résiduelle. - **Toxicité cochléovestibulaire irréversible.**
		Interactions	- Médicaments néphrotoxiques, ototoxiques, ataluren, polymyxine B.
	Fluoroquinolone	= Quinolone de 2e génération : - **Ofloxacine**, **ciprofloxacine.** - Avec activité antipneumococcique = **lévofloxacine**, **moxifloxacine.**	
		Spectre	- **Entérobactérie, intracellulaire, staphylocoque méti-S, *Haemophilus, Moraxella.*** - **Pneumocoque** (lévofloxacine, moxifloxacine) : d'indication réduite. - ***Pseudomonas*** (ciprofloxacine uniquement).

		Résistance	- Résistance naturelle : **entérocoque, *Listeria*,** plupart des **bactéries anaérobies.** - Résistance acquise : **SARM, gonocoque.** ➝ Ne pas prescrire de fluoroquinolone pour une entérobactérie résistance à l'acide nalidixique ou à la norfloxacine. ➝ Ne pas utiliser de fluoroquinolone en monothérapie pour une infection à *Pseudomonas* ou *S. aureus* (risque élevé de sélection de mutants résistants).
		Indications	= Essentiellement utilisée **après documentation, et non en probabiliste** (sauf pour les pyélonéphrites et infections urinaires masculines). - **Infection urinaire** en 2de intention. - **Infection digestive** : fièvre typhoïde, diarrhée aiguë bactérienne à bactérie invasive. - **Infection ORL** en derniers recours pour les antipneumococciques. - **Légionellose** uniquement si grave (immunodéprimé, nécessité soins intensifs). - **Infection respiratoire basse** en dernière intention.
		Contre-indications	- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Patients épileptiques. - ATCD tendinopathie liée aux quinolones. - Enfants/adolescents en croissance. - Femmes enceintes ou allaitantes.
		EI	- **Tendinopathie**, avec risque de **rupture tendineuse.** - **Hépatotoxicité.** - Neuropsychique : **convulsions**, **confusion** (sujet âgé). - **Phototoxicité.** - **Allongement de l'espace QTc.**
		Interactions	- Glucocorticoïdes, mycophénolate mofétil.
	Cotrimoxazole = Triméthoprime + Sulfaméthoxazole	Spectre	- **Entérobactérie, *Listeria*, staphylocoque, *Pneumocystis jirovecii.***
		Résistance	- Résistance naturelle : **anaérobie, *Pseudomonas.*** - Résistance acquise : **pneumocoque, entérobactérie.**
		Indications	- **Infections urinaires, otites, sinusites** documentées. - Prévention et traitement de la **pneumocystose + toxoplasmose.** - Alternative à l'amoxicilline pour les **infections à *Listeria.***
		CI	- Nourrisson (6 premières semaines de vie). - Allaitement. - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Déficit en G6PD. - Atteinte sévère hépatique, Insuffisance rénale sévère.
		EI	- **Allergie aux sulfamides** : éruption cutanée, syndrome de Lyell, agranulocytose. - **Cytopénie : agranulocytose.** - **Insuffisance rénale, néphropathie interstitielle, lithiase.**
		Interactions	- Méthotrexate, phénytoïne. - Hyperkaliémiants, répaglinide. - Metformine. - Paclitaxel. - Ciclosporine. - AVK.
	Macrolides = Érythromycine Spiramycine Clarithromycine Azithromycine Josamycine Roxithromycine Dirithromycine	Spectre	- **Streptocoque, staphylocoque méti-S.** - **Bactérie intracellulaire** : *Chlamydia, Legionella, Mycoplasma.* - **Toxoplasmose.** - ***Haemophilus influenzae*** : sensibilité variable et inconstante.
		Résistance	- Résistance naturelle : certaines **entérobactéries**, ***Pseudomonas.*** - Résistance acquise : **SARM, pneumocoque, streptocoque A.**
		Indication	- **Angine à streptocoque si allergie aux β-lactamines.** - **Pneumonie à bactérie intracellulaire, coqueluche.** - **Infection génitale à *Chlamydia trachomatis.*** - **Infections cutanées.** - **Infection à *Helicobacter pylori*** (clarithromycine). - Certains BGN : ***Salmonella, Shigella, Campylobacter*** (azithromycine). - **Maladie des griffes du chat** (azithromycine). - **Toxoplasmose** du sujet immunocompétent (**spiramycine**).

		EI	- **Inhibiteur enzymatique** puissant (sauf pour la spiramycine). - **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, douleurs abdominales, colite pseudomembraneuse (clindamycine). - **Réaction cutanée.** - **Hépatite immunoallergique.** - **Allongement de l'espace QT.**
		Interactions	- **Très nombreuses +++.** - **Inhibiteurs du CYP3A4**, alcaloïdes ergot de seigle, vasoconstricteurs, alfuzosine, astémizole, terfénadine, **dompéridone**, cisapride, pimozide, **colchicine**, dapoxetine, etc. - Clindamycine : myorelaxants, AVK, inhibiteurs CYP3A4 et 3A5.
	Apparentés macrolides	**Lincosamide = Clindamycine**	- Spectre proche des macrolides : streptocoque, staphylocoque méti-S, certains anaérobies, *T. gondii.* - Résistance naturelle : BGN, *Enterococcus faecalis.* - Résistance acquise : staphylocoques, streptocoques. - Indication : . Allergie aux pénicillines : **érysipèle, prophylaxie de l'endocardite infectieuse.** . **Infection ostéoarticulaire** à staphylocoque sensible, en association. . **Toxoplasmose cérébrale** si allergie aux sulfamides. - **Effet antitoxinique.**
	Imidazolé = Métronidazole **Ornidazole** **Secnidazole** **Tinidazole**	Spectre	- **Anaérobie**, dont *Clostridium* (sauf *Actinomyces* et *Cutibacterium*). - Aérobie Gram négatif : ***Helicobacter pylori.*** - **Activité anti-protozoaire : *Entamoeba histolytica, Giardia, Trichomonas.*** - Résistance : autres bactéries.
		Indication	- **Infection à bactéries anaérobies sensibles.** - Prévention infections post-opératoires à anaérobies. - **Amoebose, trichomonose urogénitale, vaginite non spécifique, giardiose.** - Traitement de 1re intention des **colites à *C. difficile*** non compliquée (si pas d'accès à un traitement par vancomycine ou fidaxomicine).
		CI	- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres nitro-5 imidazolés ou à l'un des excipients.
		EI	- **Effet antabuse** avec l'alcool. - **Troubles digestifs, glossite, stomatite, goût métallique.** - **Céphalées.** - **Neuropathie périphérique.**
	Glycopeptide	= **Vancomycine, Teicoplanine.** - Contre-indications : hypersensibilité à la vancomycine ; allaitement.	
		Spectre	Bactérie Gram + : **streptocoque, pneumocoque, entérocoque, staphylocoque** (dont SARM), ***Listeria, Clostridium difficile.***
		Résistance	- Résistance naturelle : **Gram négatif.** - Résistance acquise (très rare) : **entérocoque (ERG), staphylocoque.**
		Indication	- **Infections graves à SARM.** - **Infections graves** à staphylocoque méti-S (chez patients allergiques aux pénicillines M). - **Infections graves** à streptocoque, entérocoque et pneumocoque en cas d'allergie aux β-lactamines. - Épisodes fébriles chez le **patient neutropénique.** - Par voie orale : traitement de 1re intention des **colites à *C. difficile* compliquée.**
		EI	- **Néphrotoxicité** ++ : suivi plasmatique de la concentration résiduelle. - **Intolérance veineuse** (veinite, endoveinite, **phlébite**). - **Érythrodermie** en cas de perfusion trop rapide (« ***Red Man Syndrom*** »). - **Ototoxicité.**

SITUATIONS PARTICULIÈRES

SITUATIONS PARTICULIERES

Femme enceinte

- **Autorisé** : toutes les β-lactamines, céphalosporines, macrolide, pristinamycine, vancomycine, nitrofurantoïne, nitro-imidazolé.
- **Contre-indiqué** au **1er** trimestre uniquement :
  - **Rifampicine** (par prudence).
  - **Cotrimoxazole** (sauf avis spécialisé car risque de fermeture du tube neural)).

➔ En cas poursuite de la rifampicine jusqu'à l'accouchement : supplémentation en **vitamine K** chez la mère en fin de grossesse, et chez l'enfant à la naissance.

- Contre-indiqué lors de toute la grossesse : **cycline**, **aminoside**, **quinolone.**

Pédiatrie

Bactéries les plus fréquentes au cours des infections de l'enfant :
- IU : ***E. coli*** (BLSE 5 à 10 %).
- Infections cutanées : ***S. aureus, S. pyogenes.***
- Infectons ORL :
  - Angines : streptocoques du groupe A, ***S. pyogenes.***
  - OMA : **pneumocoque**, ***Haemophilus influenzae.***
  - Mastoïdites sévères : anaérobies (*Fusobacterium*).

Situations de prescription :
- Indispensable/urgente : sepsis, bactériémie, méningite bactérienne, etc.
- Nécessaire sous certaines conditions : pneumonie franche lobaire aiguë, pleuropneumonie, otite avant 2 ans ou signes généraux marqués ; sinusite ethmoïdale, frontale ou selon évolution ; angine bactérienne.
- Non indiquée : bronchite, bronchiolite aiguë, rhinopharyngite aiguë, otite congestive ou otite séreuse, angine aiguë à TDR négatif ou chez l'enfant < 3 ans, rhinosinusite maxillaire, diarrhée aiguë liquidienne peu fébrile.

Modalités de l'antibiothérapie :
- Privilégier la voie orale (prescription ambulatoire +).
- Infection sévère = voie IV.
- Prescription en mg/kg : galénique = dose poids ou

Particularités à prendre en compte :
- **Liées à l'hôte :**
  - Impact sur le microbiote, d'autant plus important que l'enfant est jeune.
  - CI de certains antibiotiques.
  - Système immunitaire immature : infections plus fréquentes, plus sévères, virales (prédisposant à l'infection bactérienne ou confondue avec celle-ci).
  - Pharmacocinétique différente (posologie en fonction du poids).
  - Comportement : promiscuité avec autres enfants, hygiène, vie en collectivité.
- Liées à **l'épidémiologie bactérienne :** pari bactérien différent entre enfants et adultes.
- Liées aux **antibiotiques :**
  - Impact sur l'observance : galénique, goût, nombre de prise/besoin de sommeil.
  - Moins grand nombre d'études cliniques sur cette population.

Bactéries hautement résistantes (BHR) :
- Exemples : entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).
- Dépistage : enfants ayant des antécédents d'hospitalisation dans des zones à risque dans les 12 derniers mois ou ayant reçu des antibiothérapies multiples et prolongées.
- Dépistage réalisé dès l'admission (écouvillonnage rectal ou prélèvement de selles).
- Mesures d'isolement : jusqu'aux résultats des examens bactériologiques, chambre individuelle et précautions de contact (gants pour tout contact avec les liquides biologiques et lors du change des couches, surblouse à usage unique lors des contacts avec l'enfant, hygiène stricte des mains).
- Mesures générales : signalement interne et aux autorités sanitaires des enfants porteurs de BHR et renforcement de l'isolement des enfants porteurs de BHR (sectorisation avec personnel dédié et des nouveaux patients indemnes).
- Objectifs : éviter la diffusion des bactéries en France et préserver l'efficacité de certains antibiotiques (vancomycine, carbapénèmes).

Chez le nouveau-né :
- Infections bactériennes sévères plus fréquentes (streptocoques groupe B : méningite, bactériémie ; E. coli : PNA, méningite).
- Modalités de l'antibiothérapie : voie IV, après bilan initial (hémoculture au minimum) et surveillance hospitalière -> cf. recommandations HAS ; Posologie adaptée à l'âge gestationnel, âge post-natal et poids.
- CI : cotrimoxazole, fluoroquinolones, cyclines, ceftriaxone (prématuré ou si ictère).

Surveillance de l'antibiothérapie chez l'enfant (idem adulte) :
- **Efficacité :** réponse clinique ++ (biologique, radiologique).
- **Tolérance :** effets secondaires cliniques, biologiques.
- **Dosage** de certains antibiotiques (aminosides, vancomycine) ou dans certaines indications.
- **Réévaluation de l'indication** (systématique, adaptation à l'antibiogramme).
- **Informer les parents de l'évolution attendue et signes devant faire reconsulter.**

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">Si échec, plusieurs éléments à prendre en compte :
- Problème d'administration ou d'observance.
- Mauvais pari microbiologique (autre bactérie, infection plurimicrobienne, bactérie résistante).
- Mauvais choix d'antibiotique (mauvaise diffusion, modalités d'administration ou de spectre).
- Émergence de résistances sous traitement.
- Facteurs empêchant/limitant l'action des antibiotiques (interactions médicamenteuses, abcès, matériel étranger).
- Complications : diffusion à des sites non ciblés, collection à drainer.
- Mauvais diagnostic (cause non infectieuse).</td></tr>
<tr><td></td><td>Éviction d'un enfant malade selon pathologies</td><td colspan="2">Pathologie avec éviction :
- Angine streptococcique = éviction 2 j après début ATB.
- Coqueluche = éviction pendant 5 jours après début des macrolides – 3 j si azithromycine.
- Gale commune = éviction 3 j après début du ttt.
- GEA à E. coli entérohémorragique/Shigelle = éviction jusqu'à présentation d'un certificat avec 2 copro neg. Au moins 24 h d'intervalle.
- Impétigo = éviction 3j après début ATB.
- Méningite à méningocoque = éviction jusqu'à guérison complète.
- Rougeole = éviction 5 j après début éruption.
- Scarlatine = éviction 2 j après début éruption.
- Teigne du cuir chevelu = éviction jusqu'à présentation d'un certificat médical de non-contagiosité.
- Tuberculose = éviction jusqu'à présentation d'un certificat médical de non-contagiosité (=non bacillifère).
Absence d'éviction :
- Angine non streptococcique, bronchiolite, rhinopharyngite, GEA virales ou non documentées, grippe saisonnière, gingivostomatite herpétique, méningite à pneumocoque, méningite virale, MNI, oreillons, otites, pédiculose du cuir chevelu, roséole, rubéole, varicelle, verrue vulgaire, VIH.</td></tr>
<tr><td></td><td rowspan="5">Allergie aux β-lactamines</td><td colspan="2">➙ Souvent surestimée : 80-90 % des patients dit allergiques ne le sont pas réellement.
➙ Les allergies croisées entre les différentes familles de β-lactamines (pénicilline, céphalosporine, carbapénème) sont rares : 1 à 5 % des cas.</td></tr>
<tr><td>C</td><td>- Délai entre la prise de l'antibiotique et l'apparition des symptômes.
- Signes évocateurs d'anaphylaxie (hypersensibilité immédiate) < 1 h après prise : malaise, hypotension, érythème diffus, prurit, urticaire, angiœdème, bronchospasme.
- Signes évocateurs d'hypersensibilité retardée grave : éruption cutanée fébrile (nécrolyse épidermique, pustulose exanthématique, érythème polymorphe…), tableau systémique (DRESS…)
- Prise concomitante de médicaments.
- Évolution à l'arrêt : guérison selon la ½ vie de l'antibiotique.
- Répétition des symptômes en cas de réadministration d'une β-lactamine.
- Raison de la prescription antibiotique (fausse allergie : MNI et amoxicilline…)</td></tr>
<tr><td>Allergie IgE-dépendante</td><td>= anaphylaxie = hypersensibilité immédiate.
- Réaction immédiate, < 1 h après la prise + signes d'anaphylaxie.</td></tr>
<tr><td>Hypersensibilité retardée</td><td>- Signes retardés de plusieurs jours après initiation du traitement et alors qu'il est toujours en cours.
- Ex : éruption cutanée fébrile (érythème polymorphe, DRESS, etc.)</td></tr>
<tr><td>Consultation allergologique</td><td>= Indispensable en cas de tableau suspect d'allergie médicamenteuse.
- Explorations par tests cutanés, avec recherche d'allergies croisées.</td></tr>
</table>

ANTIVIRAUX

Antiviraux : seulement pour une **minorité de virus** :
- Virus de la **grippe.**
- Virus des hépatites : **hépatite B** (VHB) et **hépatite C** (VHC).
- Virus du groupe Herpès : **Virus Herpes Simplex (HSV-1, HSV-2), virus de la varicelle et du zona (VZV), Cytomégalovirus (CMV), l'herpès virus Humain 6 (HHV6).**
- Virus de **l'immunodéficience humaine** (VIH-1, VIH-2).

Mode d'action : interfère avec les étapes du cycle viral intracellulaire (notamment la synthèse d'acides nucléiques).
➞ Aucun traitement n'est actif (= **virucide**) sur les particules virales extracellulaires.
But :
- **Contrôle de la réplication virale au long cours** (VIH, VHB).
- **Limiter l'intensité d'un épisode infectieux aigu** (herpes virus, virus grippal).
- **Éradication d'une infection** (VHC).

HERPES VIRUS

= Contrôle d'une **primo-infection** ou d'une **réactivation symptomatique**, sans effet sur l'établissement et la poursuite d'une infection latente, et donc de récidive (récurrences herpétiques, zona…)

Anti-HSV Anti-VZV	- Molécule : . **Aciclovir** : préférentiellement par voie IV, ou locale (crème et pommade ophtalmique). . **Valaciclovir** : prodrogue de l'aciclovir, avec une meilleure absorption orale. . **Penciclovir** et **famciclovir** (prodrogue du penciclovir). . **Trifluridine** (collyre). . **Cidofovir** (IV).
Anti-CMV	- **Ganciclovir** IV et **valganciclovir** oral (prodrogue) : **toxicité hématologique** (neutropénie, anémie). - **Foscarnet** IV : **toxicité rénale** (hydratation veineuse nécessaire).

VIH

= **Antirétroviraux** : inhibition d'une ou plusieurs étapes du cycle de réplication virale, **supprimant les effets** de l'infection ➞ correction de la lymphopénie T CD4, réduction de l'activation chronique du système immunitaire, disparition du risque de contamination (si charge virale indétectable).
➞ Effet **uniquement suspensif** (= **pas d'éradication de l'infection**).

Cibles virales	- **Transcriptase inverse :** inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et non-nucléosidiques (INNTI). - **Protéase :** inhibiteurs de protéase. - **Intégrase :** inhibiteurs d'intégrase.
Modalités	- Instauration précoce (*mais « sans urgence », prendre le temps d'une bonne éducation thérapeutique pour ne pas créer de résistance via une prise inadéquate*) quel que soit le **stade** de l'infection, le **taux de lymphocytes T CD4** et le **niveau de la charge virale** => bénéfices sur la morbi-mortalité et sur le risque de transmission du VIH. - Réalisation avant traitement d'un **génotypage** -> recherche de mutations conférant une résistance à une ou plusieurs molécules. - **Association systématique** : • 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la réverse transcriptase (INTI). • 1 inhibiteur non nucléosidique ou anti-protéase + ritonavir ou anti-intégrase.
Caractéristiques	- Indication universelle : proposer un traitement à tout patient infecté. - Observance cruciale : risque de sélection de résistances. - Sans interruption (effet uniquement suspensif).
Objectifs	- Empêcher progression vers stade sida et décès (objectif : **lymphocytes T CD4 > 500/mm³**). - **Contrôler la charge virale plasmatique** (< 50 copies/mL) : maximalisation de la restauration immunitaire, minimalisation de la sélection de résistances, diminution de la morbidité associée au VIH. <u>Objectifs du traitement antirétroviral</u> : - **Efficacité immuno-virologique.** - **Meilleure tolérance possible**, clinique et biologique, à court, moyen et long terme. - **Amélioration ou préservation de la qualité de vie.** - **Prévention de la transmission du VIH** (horizontale, verticale).

GRIPPE

= **Inhibiteurs de la neuraminidase** : **oseltamivir** (voie orale), **zanamivir** (IV).
- **En curatif :** efficace si donné < 48 h après le début des signes, indiqué pour tous patients suspect de grippe, et plus particulièrement en cas de signe de gravité, de terrain à risque ou requérant une hospitalisation.
- **En prophylactique** (après exposition à un cas) : efficace si donné < 48 h suivant l'exposition ; indication + large en cas d'épidémie en EHPAD.

ANTIFONGIQUES

= Limités : 4 classes principales, une dizaine de molécules.
⇨ Sont décrit ici les indications pour les mycoses superficielles uniquement.

POLYENES

- Spectre : ***Candida spp.***
- Contre-indication : hypersensibilité connue.

Amphotéricine B

- Traitement local (voie orale : pas d'absorption digestive).
- Spectre : **levures, moisissures.**
- Indications : intertrigos grands plis à *Candida*, candidose orale ou digestive.
- EI : troubles digestifs, réactions allergiques.
- Diminution d'activité avec topiques gastro-intestinaux = **prise retardée** avec intervalle de > 2 h.

Nystatine

- Traitement local.
- Spectre : **levures.**
- Indications : candidose buccale, génitale, otomycose.
- EI : troubles digestifs.

AUTRES MOLECULES

Ciclospirox olamine

- Traitement local (crème, vernis).
- Spectre : **dermatophytes, levures** (dont *Malassezzia furfur*).
- Indications : onychomycoses, mycoses cutanées, Pytiriasis versicolor.
- EI : irritation, érythème, prurit.

Amorolfine

- Traitement local (vernis).
- Spectre : **dermatophytes.**
- Indications : onychomycoses.
- EI : réactions locales.

AZOLES

- **Contre-indications** :
  - Hypersensibilité connue.
  - Fluconazole : administration avec médicaments **allongeant le QT** et métabolisés par **cytochromes P450** (CYP) 3A4 ; adaptation posologique chez insuffisant hépatique ; grossesse.
  - Itraconazole : nombreuses **interactions médicamenteuses** ++ (patient sous statines, antihistaminiques, etc.) ; adaptation posologique chez insuffisant hépatique ; grossesse.
- **Effets indésirables** :
  - Communs à la classe : troubles digestifs, hépatite biologique, éruption cutanée.
  - Kétoconazole : érythème, sensation de brûlure, prurit au site d'application.
  - Itraconazole : hypoK, œdèmes membres inférieurs, HTA, vertiges, céphalées.
- **Interactions** : augmentation effet des AVK, inhibiteur CYP3A4/2C9 (éconazole).

Econazole

- Traitement local (crème, gel, lait ou ovule gynécologique).
- Spectre :
  - Dermatophytes : ***Microsporum spp, Trichophyton spp, Epidermophyton.***
  - Levures : ***Candida spp, Malassezzia furfur.***
- Indications :
  - Infections à Candida : intertrigo petits/grands plis, vulvo-vaginite, périonyxis, balanite/balanoposthite.
  - Pytiriasis versicolor, traitement d'appoint des teignes, intertrigo à dermatophytes.

Fluconazole

- Traitement systémique (voie orale).
- Spectre : ***C. albicans, C. paraspilosis, C. tropicalis*** (résistance naturelle à *C. krusei*).
- Indications : infections à Candida : intertrigo grands plis, périonyxis, balanite/balanoposthite (si échec ttt local), candidose buccale.

Kétoconazole

- Traitement local.
- Spectre :
  - Dermatophytes : ***Microsporum spp, Trichophyton spp, Epidermophyton.***
  - Levures : ***Candida spp, Malassezzia furfur.***
- Indications :
  - Infections à Candida : intertrigo grands plis, balanite/balanoposthite.
  - Dermite séborrhéique ; *Pytiriasis versicolor.*
  - Dermatophyties cutanées, des petits et grands plis.
  - Teignes tondantes, teignes inflammatoires.

Itraconazole

- Traitement systémique (voie orale).
- Spectre : Dermatophytes : ***Microsporum spp, Trichophyton spp, Epidermophyton.***
- Indications : Teignes tondantes, teignes inflammatoires.

Miconazole

- Gel buccal, ovule gynécologique.
- Spectre : **levures.**

		- Indications : candidose buccale, vaginale. - EI : troubles digestifs.
TERBINAFINE		- Traitement local ou systémique (voie orale ; rechercher les associations contre-indiquées). - Spectre : ***Microsporum spp, Trichophyton spp, Epidermophyton.*** - Indications : intertrigo petits/grands plis à dermatophytes, onyxis dermatophytique (onychomycose), teignes tondantes et inflammatoires. - Contre-indications : • Forme locale : prurit, intolérance locale possible. • Forme orale : hypersensibilité connue, pathologie hépatique chronique ou active, IR sévère (CI relative : grossesse). - EI : troubles digestifs/gustatifs, toxicité hépatique et hématologique, toxidermie, céphalées. - Interactions (PO) : rifampicine, ciclosporine, propafénone, flécaïnide, métoprolol.

ANTIPARASITAIRES

ANTI-PROTOZOAIRE	**Antipaludéen**	- **Quinine.** - Amino-4-quinoléine : **chloroquine.** - Amino-alcools : **méfloquine.** - Sulfamide : **atovaquone-proguanil.** - Dérivé de l'artémisine : **artéméther-luméfantrine, arténimol-pipéraquine, artésunate.** - **Doxycycline.**
		- **Atovaquone** essentiellement. - **Primaquine.**
	Anti-toxoplasmose	- Antibiotique à activité antiparasitaire : **macrolide (spiramycine), sulfamide, clindamycine.** - **Pyriméthamine.**
	Autres	- Amoebose intestinale et hépatique, giardiose, trichomonose : **métronidazole.**
ANTI-HELMINTHIASE	**Flubendazole**	- Oxyurose. - Ankylostomose. - Ascaridiose.
	Albendazole	- Oxyurose. - Ankylostomose. - Ascaridiose. - Anguillulose. - Taeniasis. - Hydatidose, échinococcose. - Cysticercose.
	Praziquantel	- Schistosomose. - Distomatose. - Taeniasis. - Cysticercose.
	Ivermectine	- Anguillulose. - *Larva migrans.* - Filariose.
	Diéthylcarbamazine	- Filariose.